

Z Rheumatol 2020 · 79:437–445
<https://doi.org/10.1007/s00393-020-00790-7>
Online publiziert: 22. April 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020

Redaktion

T. Alexander, Berlin
G.-R. Burmester, Berlin

**Gernot Keyßer**

Department für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland

Mesenchymale Stammzelltherapie bei Autoimmunerkrankungen

Der rheumatische Formenkreis umfasst einige Autoimmunerkrankheiten, die potenziell lebensbedrohlich sind. Trotz Fortschritten in der immunsuppressiven Therapie können Leiden wie die systemische Sklerose mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten schwer beherrschbar sein. Daher werden seit Jahren zelltherapeutische Verfahren wie die Transplantation von autologen hämatopoetischen Stammzellen (HSC) bei schweren Verläufen rheumatologischer Systemerkrankungen eingesetzt – mit wachsender Erfahrung und der Evidenz aus einer Reihe von kontrollierten Studien [1]. Demgegenüber befindet sich die Transplantation mesenchymaler Stroma- oder Stammzellen (MSC) in der Rheumatologie noch in einem frühen experimentellen Stadium. Diese pluripotenten Zellen stellen durch ihre enorme Wandlungsfähigkeit ein interessantes Werkzeug der regenerativen Medizin dar. Aktuelle Versuche zur praktischen Anwendung von MSC umfassen klinische Studien zur Reparatur von Knorpelschäden [2, 3] und Hautwunden [4], tierexperimentelle Daten zur Therapie des Morbus Alzheimer [5], der ischämischen Herzerkrankung [6] und der chronischen Niereninsuffizienz [7], aber auch Studien zur β -Zell-Regeneration bei Diabetes [8] oder zur Behandlung degenerativer Augenerkrankungen wie der Makuladegeneration oder der Retinitis pigmentosa [9]. MSC besitzen jedoch auch immunmodulatorische Eigenschaften [10], sodass sie zum interessanten Werkzeug in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen werden könnten.

Charakterisierung von mesenchymalen Stroma- oder Stammzellen

MSC wurden erstmalig von Friedenstein et al. im Knochenmark beschrieben [11], der ihre Adhärenz an Plastikoberflächen und ihre fibroblastenähnliche Morphologie dokumentierte [12]. In der Folgezeit wurde erkannt, dass MSC als sog. Ammenzellen in der hämatopoetischen Nische des Knochenmarks selbst nicht an der Hämatopoese teilnehmen (ihnen fehlt der hämatopoetische Stammzellmarker CD34), aber durch die Synthese von antiapoptotischen und Wachstumsfaktoren eine wichtige Rolle in der Homöostase des Knochenmarks spielen. Außerdem haben sie durch die Fähigkeit, osteogene Progenitorzellen zu induzieren, einen wichtigen Anteil am Prozess der Knochenheilung (Übersicht in [13]).

Auch wenn MSC aus Knochenmark am besten charakterisiert sind, wurden diese Zellen später auch aus anderen Geweben, insbesondere des Stütz- und Bewegungsapparats (Periost, Perichondrium, Synovialis, Muskel) dargestellt [14]. Es ist davon auszugehen, dass MSC in allen Organen und Geweben anzutreffen sind [15]. MSC wurden für klinische Studien u. a. aus Fettgewebe [16] und aus Nabelschnurblut gewonnen [14].

MSC haben keine spezifischen Marker, die ihre Identifikation erlauben würde. Nach Definition der International Society for Stem Cell Therapy (ISCT) werden MSC (die offizielle Bezeichnung lautet: „multipotent mesenchymal stromal cells“) durch eine Reihe von Eigenschaf-

ten bzw. von ausschließenden Merkmalen charakterisiert [17]:

1. Adhärenz an Plastikoberflächen unter regulären Zellkulturbedingungen,
2. ein typisches Muster an Oberflächenmarkern: Expression von CD73, CD90, CD105. *Keine* Expression des Pan-Leukozyten-Antigens CD45, des Markers für hämatopoetische und endotheliale Progenitorzellen CD34, der Makrophagenmarker CD14 oder CD11b, des B-Zell-Markers CD79 oder von HLA(humane Leukozytenantigene)-Klasse-II-Antigenen,
3. Fähigkeit zur Differenzierung in Adipozyten, Osteoblasten und Chondrozyten, nachzuweisen durch definierte Kulturbedingungen und Färbetechniken.

Allerdings ist diese Definition umstritten. Die Frage, wie viel von der in vitro nachgewiesenen Wandlungsfähigkeit im Sinne einer Multipotenz auch in vivo relevant ist, wurde noch nicht abschließend beantwortet [18]. Außerdem unterscheiden sich MSC aus verschiedenen Geweben in zahlreichen Eigenschaften [14]. Daher wurde infrage gestellt, ob MSC aus unterschiedlichen Organen und Geweben überhaupt unter einer gemeinsamen Definition vereinigt werden können [19].

Immunmodulatorische Eigenschaften von mesenchymalen Stroma- oder Stammzellen

In vielfältigen Kokultorexperimenten wurde die Fähigkeit von MSC in vitro

Tab. 1 Übersicht über therapeutische Studien zur MSC(mesenchymale Stroma- oder Stammzellen)-Transplantation (MSCT) bei rheumatologischen Systemerkrankungen

Krankheitsbild	Quelle der MSC	Studiendesign	Begleitende Immunsuppression	Anzahl Patienten	Referenz
Rheumatoide Arthritis	Allogen, Nabelschnur	Kontrolliert, einfach blind	Neustart konventionelle Basistherapie	172	[49]
Rheumatoide Arthritis	Allogen, Nabelschnur	Offen	Fortführung MTX und GC	9	[50]
Rheumatoide Arthritis	Autolog, Knochenmark	Offen	Fortführung Basistherapie	9	[51]
Ankylosierende Spondylitis	Allogen, Nabelschnur	Offen	Fortführung Sulfasalazin und NSAR	5	[52]
Systemische Sklerodermie	Allogen, Knochenmark	Offen	Keine zusätzliche Immunsuppression	5	[53]
Systemische Sklerodermie	Allogen, Nabelschnur	Offen	Zusätzlich Plasmapherese und 3 Zyklen CYC 1 g/m ² KOF	14	[54]
Systemische Sklerodermie	Autolog, ASC	Offen, lokale Applikation	Keine zusätzliche Immunsuppression	15	[55]
Systemische Sklerodermie	Autolog, ASC	Offen, lokale Applikation	Keine zusätzliche Immunsuppression	11	[56]
Systemischer Lupus erythematoses	Allogen, Nabelschnur	Offen	0,8–1,8 g CYC für 2 bis 4 Tage unmittelbar vor MSCT (11 Patienten)	16	[57]
Systemischer Lupus erythematoses	Allogen, Knochenmark	Offen	Nach MSCT Erhaltungstherapie mit CYC 0,4–0,6 g alle 2 bis 3 Monate, zuzüglich GC in wechselnden Dosierungen	15	[58]
Systemischer Lupus erythematoses	Allogen, Knochenmark: n = 4, allogen, Nabelschnur: n = 27, beides: n = 4	Offen	Einmalig CYC 0,4 g für 3 Tage (n = 15), Nachbehandlungen individuell (alle mit GC, 23 mit CYC)	35	[59]
Systemischer Lupus erythematoses	Allogen, Knochenmark: n = 23, allogen, Nabelschnur: n = 58	Offen	Individuell Vor MSCT: CYC n = 66, MMF: n = 19, GC: n = 81 Nach MSCT: CYC: n = 61, MMF n = 12, GC: n = 78	81	[60]
Systemischer Lupus erythematoses	Allogen, Nabelschnur, 2-mal (Tag 0 und 7)	Offen	Individuell Vor und nach MSCT: CYC n = 25, Leflunomid: n = 15, MMF: n = 5 Alle Patienten mit GC von mindestens 20 mg/Tag	40	[61]
Sjögren-Syndrom	Allogen, Nabelschnur	Offen	Individuell Vor MSCT CYC n = 8, Cyclosporin A n = 4, MMF n = 3, u. a. Präparate Alle mindestens 12 mg Methylprednisolon/Tag; nach MSCT Tapering der GC	24	[62]

NSAR nichtsteroidale Antirheumatika, g/m²KOF Gramm pro Quadratmeter Körperoberfläche, ASC „adipose tissue-derived stem cells“, CYC Cyclophosphamid, MMF Mycophenolat-Mofetil, GC Glukokortikoide, MTX Methotrexat

beschrieben, die Aktivität von Zellen des Immunsystems (Milzzellen, mononukleäre Zellen des peripheren Blutes [PBMC] oder selektierte Lymphozyten-subpopulationen) zu beeinflussen. MSC hemmen die Proliferation, die Zytokinproduktion sowie die Zelltoxizität von CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten wahrscheinlich über einen Zell-Zyklus-Arrest in der G0/G1-Phase [10]. Darüber hinaus bewirken MSC in vitro die Differenzierung von T-Zellen in Richtung eines regulatorischen Phänotyps [20], der mit der Sekretion antiinflammato-

rischer Zytokine wie Interleukin(IL)-10 und „transforming growth factor beta“ (TGF-β) verbunden ist [21]. Zudem inhibieren MSC die Proliferation und Funktion natürlicher Killer-T-Zellen (NK-Zellen) [22].

MSC hemmen die B-Zell-Funktion und -Reifung und senken dadurch die Immunglobulinproduktion [23]. Auch die Funktion von antigenpräsentierenden Zellen wird gehemmt, unter anderem weil MSC die Differenzierung von Monozyten zu reifen dendritischen Zellen behindern [24].

Die Interaktion zwischen MSC und Lymphozyten erfolgt nicht vordergründig über HLA-Moleküle oder kostimulatorische Moleküle, sondern hauptsächlich über parakrine Mechanismen, z. B. durch die Freisetzung von Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist ([25] und Übersicht in [13, 26]). Allerdings ließ sich die supprimierende Wirkung von MSC auf Th-17-Zellen auch auf direkten Zell-Zell-Kontakt und deren Kommunikation durch den „programmed death-1/programmed death ligand-1“ (PD-1/PDL-1)-Mechanismus zurückführen

[27]. Damit MSC immunmodulatorische Funktionen ausüben, sind offenbar eine Prägung und Aktivierung ruhender MSC durch inflammatorische Signale wie Interferon- γ oder TNF- α notwendig [28].

» Die immunmodulierenden Eigenschaften von MSC variieren in Abhängigkeit von ihrer Herkunft

Die immunmodulierenden Eigenschaften von MSC variieren in Abhängigkeit von ihrer Herkunft. So wirken MSC aus Menstrualblut weniger immunsuppressiv als MSC aus Knochenmark [29]. MSC aus Fettzellen („adipose-derived mesenchymal stem cells“ [ASC]) wiesen eine höhere Proliferationsrate und stärkere T- und B-Zell-supprimierende Eigenschaften auf als Knochenmark-MSCT [30–32]. Außerdem haben sich ASC in einigen Studien als stärker proangiogen, antiapoptotisch und antioxidativ erwiesen (Übersicht in [13]). Aufgrund ihrer unproblematischen Gewinnung aus subkutanem Fettgewebe und ihres ausgeprägten Differenzierungspotenzials in Zellen des Binde- und Stützgewebes werden ASC v. a. in Studien zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen getestet, darunter Osteoporose und -nekrose, Arthrose, Knorpelläsionen und Epikondylitis (Übersicht in [33]).

Therapeutische Anwendung von mesenchymalen Stroma- oder Stammzellen bei Autoimmunerkrankungen

Die immunmodulierenden Eigenschaften von MSC, die in vitro erst unter dem Einfluss von proinflammatorischen Stimuli nachweisbar sind, haben zur Annahme geführt, dass Defekte in der MSC-Funktion einen eigenen Anteil an der Pathogenese dieser Erkrankung haben könnten. In der Tat finden sich sowohl bei MSC von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), systemischem Lupus erythematoses (SLE) und systemischer Sklerose Hinweise für eine gestörte immunmodulierende MSC-Funktion und

Z Rheumatol 2020 · 79:437–445 <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00790-7>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

G. Keyßer

Mesenchymale Stammzelltherapie bei Autoimmunerkrankungen

Zusammenfassung

Mesenchymale Stroma- oder Stammzellen (MSC) besitzen starke immunmodulierende Eigenschaften. Durch ihr großes Potenzial zur Differenzierung in verschiedene Zellformen sind sie zudem in der Lage, die Reparatur von Gewebeschäden in Gang zu setzen. Bei einer Reihe von rheumatischen Erkrankungen haben sich in vitro Einschränkungen der MSC-Funktion darstellen lassen, auch wenn die Bedeutung dieser Phänomene für die Pathogenese jener Krankheiten nicht abschließend geklärt ist. Dennoch könnte v. a. die allogene, möglicherweise auch die autologe MSC-Transplantation (MSCT) ein interessantes Instrument für die Therapie schwerer rheumatologischer Autoimmunerkrankungen darstellen. Erste klinische Studien

haben positive Effekte bei systemischem Lupus erythematoses, der systemischen Sklerodermie, dem Sjögren-Syndrom und anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises berichtet. Allerdings sind die Fragen nach der langfristigen Wirkung und Sicherheit ebenso unbeantwortet wie die Frage nach der besten Quelle von MSC, der optimalen Kultivierungstechnik und der effektivsten Applikationsart.

Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Systemischer Lupus erythematoses · Systemische Sklerose · Sjögren-Syndrom · Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Mesenchymal stem cell treatment in autoimmune diseases

Abstract

Mesenchymal stromal or stem cells (MSC) possess strong immunomodulatory properties. Due to their impressive potential to differentiate into various cell types they are capable of inducing mechanisms of tissue repair. Experimental data have demonstrated impaired MSC function in several rheumatic diseases in vitro; however, the relevance of these phenomena for the pathogenesis of rheumatic disorders has not been convincingly demonstrated. Nevertheless, allogeneic MSC transplantation (MSCT), and possibly autologous MSCT as well, could prove to be an interesting instrument for the treatment

of autoimmune rheumatic diseases. The first clinical trials have demonstrated positive effects in systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and Sjogren's syndrome; however, questions regarding the long-term benefits and safety as well as the best source, the optimal cultivation technique and the most effective way of application of MSC are still unanswered.

Keywords

Rheumatoid arthritis · Systemic lupus erythematosus · Systemic sclerosis · Sjögren's syndrome · Rheumatic diseases

eine frühzeitige Seneszenz der MSC bei diesen Erkrankungen [34–36]. So weisen MSC von RA-Patienten verminderte Kapazitäten für Migration und Proliferation auf und können die Th17-Zell-Funktion schlechter inhibieren als Kontroll-MSCT [37]. Derartige Ergebnisse legen nahe, durch die Übertragung von MSC gesunder Fremdspender die gestörte Immuntoleranz wiederherzustellen. Immunsuppressive, antiinflammatorische und chondroprotektive Eigenschaften einer allogenen MSC-Transplantation (MSCT) ließen sich in mehreren Tiermodellen der RA [38–40] nachweisen. Die antiinflammatorische Wirkung der

MSCT beruht dabei unter anderem auf einer Verschiebung des T-Zell-Repertoires in Richtung Th2 und der Freisetzung antiproliferativer Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin E2 [41].

Die Art der Applikation (lokal, intravenös, intraperitoneal) ist für die Verteilung der MSC wichtig (Übersicht in [13]). Im Tiermodell werden allogene MSC kurz nach intravenöser Applikation zu einem Großteil im Gefäßsystem der Lunge detektiert, nur geringe Mengen ließen sich in Leber, Milz und Herz nachweisen [42]. Allerdings wandert bei intravenöser Gabe ein größerer Teil der

MSC in die Leber als bei intrasplenischer Gabe [43]. Intraartikulär appliziert, finden sich humane MSC für bis zu 6 Monate in den Gelenken von SCID („severe combined immunodeficiency“)-Mäusen wieder [44].

» Die Art der Applikation ist für die Verteilung der MSC nach Transplantation wichtig

Bei Anwendungen am Menschen ist über das Schicksal der MSC nach Transplantation, die Dauer ihrer Persistenz und auch ihre Immunogenität wenig bekannt. Auch wenn sie initial als „immun-privilegiert“ galten, werden allogene MSC durch NK-Zellen eliminiert [45] und können durchaus zelluläre und humorale Reaktionen auslösen [46]. Offen ist die Frage, ob die in vitro beobachteten immunsuppressiven Eigenschaften in vivo wirksam werden, da hier einer applizierten Zahl von MSC ungleich mehr Empfängerlymphozyten gegenüberstehen als in vitro. MSC könnten in vivo sogar eine immunstimulierende Wirkung haben [47]. Eine weitere ungelöste Frage ist, welche Einflüsse die Kultivierung der MSC auf deren genetische Stabilität hat [48]. Erst die Antwort darauf erlaubt eine Beurteilung der langfristigen Sicherheit einer MSCT. Eine Übersicht über wesentliche klinische Studien zur MSCT bei rheumatologischen Systemerkrankungen liefert

■ **Tab. 1.**

Mesenchymale Stroma- oder Stammzellen-Transplantation

Entzündliche Gelenkerkrankungen

Die immunmodulatorischen Fähigkeiten von MSC auf einzelne Zellpopulationen von RA-Patienten sind in vitro untersucht worden. So induzieren MSC bei RA-Patienten regulatorische T-Zellen und reduzieren die Freisetzung inflammatorischer Zytokine in PBMC [63] und in Kokulturen von Lymphozyten und Fibroblasten in vitro [64]. Bei PBMC von SpA (axiale Spondyloarthritis)-Patienten reduzieren MSC die proliferative Aktivität [65] und die IL-17-Produktion [66].

Allerdings gibt es nur wenige klinische Studien zur MSCT bei RA-Patienten mit positiven klinischen Ergebnissen [50, 51]. Eine Phase-I/II-Studie an chinesischen Patienten demonstrierte eine signifikante klinische Verbesserung für die Patienten, die bei aktiver RA zusätzlich zu einer neuen Basistherapie 4×10^7 MSC aus Nabelschnurblut intravenös erhielten [49]. Auch serologische Parameter (Rheumafaktor, CRP [C-reaktives Protein]) verbesserten sich. Die Patienten konnten nach 3 Monaten erneut behandelt werden, wenn die RA weiter aktiv war. Nach 8 Monaten hatten 58 % der Patienten ein ACR (American College of Rheumatology)-20-Ansprechen erreicht.

Für die ankylosierende Spondylitis (AS) existiert eine – ebenfalls chinesische – Studie an 31 Patienten. Diese erhielten über 4 Wochen eine wöchentliche Infusion von allogenen Knochenmark-MSCT von gesunden Spendern (zur Zellzahl wurden keine Angaben gemacht); 77 % der Patienten hatten unmittelbar danach ein ASAS-20-Ansprechen, das durchschnittlich 7 Wochen anhielt, sowie eine Verbesserung der CRP-Werte und des MRT (Magnetresonanztomographie)-Scores [67].

Eine andere Studie an 5 AS-Patienten verwendete MSC aus Nabelschnurblut. Hier waren die Ergebnisse weniger eindeutig, allerdings sei eine symptomatische Erleichterung bei allen Patienten zu bemerken gewesen [52]. Bei all diesen Berichten muss geklärt werden, wie nachhaltig und reproduzierbar die Ergebnisse sind. In China sind zurzeit 4 Studien zur MSCT bei AS in der Rekrutierungsphase bzw. abgeschlossen und noch unveröffentlicht (Übersicht in [68]). Aussagen zur langfristigen Sicherheit der MSCT bei RA und SpA existieren nicht. Darüber hinaus ist eine therapeutische Verwendung bei RA und SpA durchaus umstritten, da es Hinweise dafür gibt, dass MSC zu den Entzündungs- und im Falle der SpA zu den ankylosierenden Prozessen beitragen könnten, die den Erkrankungen zugrunde liegen [69, 70].

Systemische Sklerodermie

Die Idee, MSC für die Sklerodermie einzusetzen, ist bestechend, weil die immunmodulatorischen, antifibrotischen und angiogenen Eigenschaften von MSC den 3 Hauptsäulen der Sklerodermie entgegenwirken könnten: Autoimmunität, Fibrose und proliferative, obliterative Angiopathie [13]. Es ist jedoch umstritten, ob für eine MSCT autologe oder allogene MSC vorzuziehen sind. MSC von Sklerodermiepatienten altern rascher und differenzieren schlechter in Adipozyten und Osteoblasten [71]. Die Möglichkeit, dass autologe MSC von Sklerodermiepatienten profibrotisch geprägt sind, ist zudem durchaus real [72]. Vorläufige In-vitro-Daten zeigen eine profibrotische micro-RNA (Ribonukleinsäure)-Signatur von MSC bei Sklerodermiepatienten [73]. Außerdem ist das angiogene Potenzial von Knochenmark-MSCT von Sklerodermiepatienten in vitro eingeschränkt [74]. Es gibt jedoch auf der anderen Seite Hinweise darauf, dass die gestörten MSC-Funktionen in vitro bei Sklerodermie durch extrazelluläre Einflüsse, v. a. durch Serumfaktoren, vermittelt werden und möglicherweise reversibel sind [75]. Zudem haben andere Wissenschaftler relevante Unterschiede zwischen Sklerodermie- und Kontroll-MSCT weder aus dem Knochenmark [76] noch aus Fettgewebe [77, 78] nachweisen können.

Klinische Studien zur Transplantation von Knochenmark-MSCT bei Sklerodermie wurden durch positive Erfahrungen bei der Therapie und Prophylaxe der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung ermutigt [79], einer Erkrankung, die viele Gemeinsamkeiten mit der systemischen Sklerose aufweist [80]. Eine Pilotstudie zur Transplantation von allogenen Knochenmark-MSCT schloss 5 Patienten mit systemischer Sklerodermie ein, die an schwerer Haut- und Organbeteiligung litten und die refraktär auf konventionelle Therapie waren [53]. Die Patienten erhielten $0,2\text{--}1,8 \times 10^6$ MSC/kgKG (Körpergewicht) einmalig intravenös. Die MSC wurden dabei durch Knochenmarkpunktion von allogenen Familienspendern unabhängig von der Kompatibilität der HLA-Merkmale gewon-

nen. Die Patienten wurden 6 bis 19 Monate nachbeobachtet. Der Hautbefund verbesserte sich bei 5 von 5 Patienten in einem Zeitraum von 1 bis 6 Monaten. Die akralen Nekrosen gingen bei 3 von 3 Patienten deutlich zurück. Allerdings war die Sklerodermie im weiteren Verlauf bei 4 der 5 Patienten progredient.

Die allogene MSCT mit Zellen aus Nabelschnurblut war bei Sklerodermiepatienten in den veröffentlichten Fällen Teil einer Komplexbehandlung, so bei 2 Fällen, die zusätzlich Plasmapherese und Rituximab erhielten [81]. In einer weiteren, offenen Studie wurde die MSCT bei 14 Patienten mit Plasmapheresen und 3 Zyklen Cyclophosphamid kombiniert [54]. Im Verlauf sanken sowohl der Haut-Score („modified“ Rodnan-Skin-Score) als auch die Titer von Scl70-Antikörpern. Auch die Lungenbeteiligung verbesserte sich.

Autologe ASC von Sklerodermiepatienten haben ein gutes proangiogenes Potenzial in dreidimensionalen Kulturmodellen [82]. Lokal applizierte ASC wurden bei Sklerodermie erfolgreich für die Therapie von refraktären akralen Ulzera eingesetzt. Bei 15 Patienten führte die Injektion dieser Zellen innerhalb von etwa 4 Wochen zur Abheilung, außerdem kam es zur Schmerzreduktion und zur Verbesserung der Kapillararchitektur in der Auflichtmikroskopie [55]. Allerdings schwankte die Zahl der applizierten ASC zwischen den einzelnen Applikationen sehr stark. Eine andere Studie fokussierte auf die Funktion und die Symptomatik der Hände bei Sklerodermiepatienten. Elf Patienten erhielten autologe ASC lokal injiziert (ca. $3,76 \pm 1,85 \times 10^6$ Zellen pro injiziertem Finger, also ebenfalls stark schwankende Dosierungen). Die Maßnahme führte zu einer signifikanten Verbesserung von Handfunktion, Schmerzen, Ödem und Raynaud-Phänomen [56]. Dieser Effekt war – in deutlich abgeschwächter Form – auch nach 12 Monaten noch nachweisbar [83].

Systemischer Lupus erythematodes

Der SLE als systemische Autoimmunerkrankung kann in schweren Verlaufsformen zu lebensbedrohlichen Organma-

nifestationen führen. Viele der schwer Betroffenen leiden zudem unter den Langzeitfolgen einer höher dosierten Steroid- oder Cyclophosphamid-Therapie. Bei SLE-Patienten altern MSC früher und begehen früher Apoptose [84], sind in vitro wachstumsgehemmt und produzieren weniger IL-6- und IL-7 [85]. Möglicherweise begründen diese Defizite, dass die Gabe von autologen MSC bei 2 Patienten mit SLE keinen klinischen Effekt zeigte [86]. Hingegen bewirken allogene MSC im MRL-lpr/lpr-Mausmodell des SLE die Abnahme der T-Zell-Proliferation und der Produktion von DNS(Desoxyribonukleinsäure)-Antikörpern [87] und stellen die gestörte Homöostase der Knochenmarknische wieder her [88]. Allogene MSCT wurden daher als Behandlungsoption in klinischen Studien getestet. Diese stammen in der Mehrzahl aus einem einzigen Zentrum in Nanjing, VR China. Keine der unten aufgeführten Studien ist randomisiert und kontrolliert, alle Patienten stammen aus dem asiatischen Raum, dadurch ist die Aussagekraft limitiert.

Sun et al. berichteten 2009 über 4 SLE-Patienten, die mit MSC aus Knochenmarkblut von Familienspendern behandelt wurden [88]. Die Patienten erhielten einmalig mindestens 1×10^6 MSC/kg Körpergewicht (KG) und wurden für 1,5 Jahre beobachtet. Im SLE Disease Activity Index (SLEDAI) zeigte sich eine Abnahme um 10 Punkte nach 12 Monaten. Die Werte für Komplement C3 stiegen unter der Therapie an, die Anti-dsDNA(Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure)-Antikörper und ANA(antinukleäre Antikörper) fielen ab. Die Proteinurie verringerte sich im ersten Jahr, 2 der 4 Patienten konnten nach 6 Monaten Cyclophosphamid absetzen. Die gleiche Gruppe berichtete 2010 über 16 Patienten mit einer Behandlung mittels MSC aus Nabelschnurblut [57]. Auch hier erhielten die Patienten 10^6 MSC/kgKG und wurden für 1,5 Jahre nachbeobachtet. Darunter nahm der SLEDAI nach 6 Monaten von 19 auf 7,3 Punkte ab. Drei Monate nach Behandlung mit MSC reduzierte sich die Proteinurie von 3,1 mg/Tag auf 1,3 mg/Tag.

Auch Liang et al. berichteten über 15 SLE-Patienten, die 1×10^6 MSC/kgKG

MSC aus dem Knochenmark von Familienspendern erhielten [58]. Der SLEDAI fiel in dieser Gruppe nach 12 Monaten von 12,2 auf 3,2, ebenso nahmen die Titer der dsDNA-Antikörper ab, die Proteinurie sank bei der Mehrzahl der Behandelten von 2,5 g auf weniger als 1 g/Tag.

Eine weitere Studie berichtete über die Verbesserung von refraktären Zytopenien nach Transplantation von MSC aus dem Knochenmark (20 Patienten mit Leukopenie und 24 mit Anämie oder Thrombopenie). Dieser Effekt war von einem Abfall von Th-17-Zellen und einer Verminderung der Krankheitsaktivität begleitet [59]. Eine allogene Transplantation mit MSC aus Nabelschnurblut ist in Einzelfällen auch für SLE-Patienten mit diffuser alveolärer Hämorrhagie hilfreich gewesen [89, 90].

Eine der größten Studien zu MSC bei SLE mit Lupusnephritis konnte bei 81 Patienten eine renale Remissionsrate von 60% erzielen, die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) stieg von 59 auf 70 ml/min [60]. Allerdings kam es bei 22% der Patienten zu Rezidiven, je 2 Patienten verstarben an Herzversagen und schweren pulmonalen Infektionen. Refraktäre und schwer verlaufende SLE-Fälle sind mit 2-maliger Gabe von MSC behandelt worden, hier waren die Ergebnisse ebenfalls ermutigend: 32,5% weitgehendes, 27,5% partielles Ansprechen („major and partial clinical response“), die Rezidivrate lag bei 12,5 und 16,7% nach 9 bzw. 12 Monaten [61]. Die Daten zur Langzeitsicherheit nach MSC-Therapie bei SLE sind spärlich, weisen aber nicht auf mögliche Spätfolgen hin [91].

Sjögren-Syndrom

Auch bei diesem Krankheitsbild finden sich Hinweise für eine gestörte MSC-Funktion. MSC aus Speicheldrüsengewebe zeigen ein vermindertes Potenzial zur Differenzierung, Selbstorganisation und Proteinsynthese [92]. Gesunde allogene MSC führen zur Inaktivierung der T-Zellen von Sjögren-Patienten und zur Induktion regulatorischer T-Zellen in vitro [93]. In einer Serie von 24 Patienten mit Sjögren-Syndrom fand sich nach Transplantation von Nabelschnur-MSC eine signifikante klinische Besserung. Dies be-

traf den Sjögren-Syndrom-Disease-Activity-Index (SSDAI) bei allen Patienten, die Steigerung des Speichelflusses bei allen Patienten mit Xerostomie, aber auch die Verbesserung des Blutbildes. Bei Sjögren-Patienten mit Überlappung zu Autoimmunhepatitis kam es ebenfalls zum Rückgang der Aktivitätsparameter. Dagegen fand sich kein Nachlassen der neurologischen Symptomatik, allerdings ein deutlicher Rückgang der Anti-SSA/Ro-Antikörper [62].

Systemische Vaskulitiden

Gemessen an der Zahl von behandelten Kollagenosepatienten befindet sich die MSC-Therapie bei systemischen Vaskulitiden in den Kinderschuhen. Es existieren lediglich 2 Fallberichte: eine zur ANCA(antinukleäre zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitis [94] sowie 1 Serie von 3 Fällen mit Behçet-Syndrom und schwerer retinaler Beteiligung, bei der die MSCT keinen Erfolg brachte [95].

Schlussfolgerung und Ausblick

In den letzten Jahren sind die vielfältigen und erstaunlichen Eigenschaften der MSC zunehmend deutlich geworden. Ihre immunmodulatorischen, antifibrotischen, entzündungshemmenden und proangiogenen Eigenschaften, ihre Fähigkeit zu Differenzierung und zum Anstoßen regenerativer Prozesse haben sie zu einem möglichen innovativen Werkzeug der zukünftigen Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen werden lassen. Da es bei zahlreichen rheumatischen Erkrankungen Hinweise auf eine relevante, evtl. sogar pathogenetisch bedeutsame Funktionsstörung von MSC gibt, erscheint v. a. eine allogene MSCT Erfolg versprechend, um Autoimmunerkrankungen zu therapieren. Der Fokus dieses Beitrags liegt auf Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Daher konnten die Einsatzmöglichkeiten der MSCT bei anderen Autoimmunerkrankungen (u. a. multipler Sklerose, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Typ-I-Diabetes) sowie bei autoinflammatorischen und anderen immunvermittelten Erkrankun-

gen hier nicht besprochen werden, auch wenn es zahlreiche Tierexperimente und erste klinische Studien gibt, die vermuten lassen, dass auch hier neue Einsatzgebiete der MSCT liegen könnten (Übersicht in [96]).

» Die allogene MSCT erscheint Erfolg versprechend, um Autoimmunerkrankungen zu therapieren

Dabei ist jedoch eine Reihe von Fragen offen, die Gegenstand kommender Forschungsprojekte sein müssen. Aufgaben für die Zukunft umfassen unter anderem:

- eine bessere Definition des Begriffes MSC (ggf. auch durch die Charakterisierung spezifischer Subpopulationen),
- die bessere Charakterisierung der immunmodulatorischen Eigenschaften von MSC durch einheitliche Assays,
- die bessere Standardisierung und Offenlegung der Bedingungen für die Isolation, Kultivierung und Expansion von MSC, um eine bessere Vergleichbarkeit klinischer Studien zu ermöglichen,
- die Klärung, welche Quellen von MSC für die Transplantation am besten geeignet sind, v. a. im Vergleich zwischen MSC aus dem Knochenmark, aus Fettgewebe und aus Nabelschnurblut,
- die Generierung von Daten zur genetischen Stabilität unter Kulturbedingungen, zur langfristigen Sicherheit und Effizienz der MSCT.

Letztlich werden auch die Fortschritte bei der Entwicklung anderer Medikamente wie der Biologika, der Thyrosinkinaseinhibitoren und anderer „small molecules“ einen Einfluss darauf haben, ob sich mit der MSCT eine Therapie durchsetzt, die nach ihrem heutigen technischen Stand vergleichsweise schlecht standardisierbar, in ihrer Applikation aufwendig und in ihrer Wirkung unsicher ist. Dennoch lässt sich schon heute sagen, dass die Forschung an den MSC einen erheblichen Kenntnisgewinn in Bezug auf die Beschreibung immunregulatorischer und

regenerativer Prozesse bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen ermöglicht hat.

Fazit für die Praxis

- Mesenchymale Stroma- oder Stammzellen (MSC) besitzen starke immunmodulierende Eigenschaften. Durch ihr großes Potenzial zu Differenzierung in verschiedene Zellformen sind sie zudem in der Lage, die Reparatur von Gewebeschäden in Gang zu setzen.
- Da es bei zahlreichen rheumatischen Erkrankungen Hinweise auf eine relevante, evtl. sogar pathogenetisch bedeutsame Funktionsstörung von MSC gibt, erscheint v. a. eine allogene MSC-Transplantation Erfolg versprechend, um Autoimmunerkrankungen zu therapieren.
- Erste klinische Studien haben positive Effekte bei systemischem Lupus erythematoses, systemischer Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises berichtet.

Korrespondenzadresse

apl. Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer
Department für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Halle (Saale)
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale), Deutschland
Gernot.Keyszer@Uk-Halle.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Keyßer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Alexander T, Badoglio M, Henes J et al. (2020) Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Autoimmunerkrankungen. *Z Rheumatol.* <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00795-2>
2. Zupan J, Drobic M, Strazar K (2019) Synovium-derived mesenchymal stem/stromal cells and their promise for cartilage regeneration. *Adv Exp Med Biol.* https://doi.org/10.1007/5584_2019_381

3. To K, Zhang B, Romain K et al (2019) Synovium-derived mesenchymal stem cell transplantation in cartilage regeneration: a PRISMA review of in vivo studies. *Front Bioeng Biotechnol* 7:314. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00314>
4. Xu H, Huang S, Wang J et al (2019) Enhanced cutaneous wound healing by functional injectable thermo-sensitive chitosan-based hydrogel encapsulated human umbilical cord-mesenchymal stem cells. *Int J Biol Macromol* 137:433–441. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.246>
5. Esmailzade B, Artimani T, Amiri I et al (2019) Dimethylxalylglycine preconditioning enhances protective effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in Abeta-induced Alzheimer disease. *Physiol Behav* 199:265–272. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.11.034>
6. Hamed GM, Morsy WE, Hamid MSA et al (2019) Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on ischaemic-reperfused hearts in adult rats with established chronic kidney disease. *Int J Stem Cells* 12:304–314. <https://doi.org/10.15283/ijsc18114>
7. Cetinkaya B, Unek G, Kipmen-Korgun D et al (2019) Effects of human placental amnion derived mesenchymal stem cells on proliferation and apoptosis mechanisms in chronic kidney disease in the rat. *Int J Stem Cells* 12:151–161. <https://doi.org/10.15283/ijsc18067>
8. Qi Y, Ma J, Li S et al (2019) Applicability of adipose-derived mesenchymal stem cells in treatment of patients with type 2 diabetes. *Stem Cell Res Ther* 10:274. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1362-2>
9. Ding SSL, Subbiah SK, Khan MSA et al (2019) Empowering mesenchymal stem cells for ocular degenerative disorders. *Int J Stem Cells*. <https://doi.org/10.3390/ijms20071784>
10. Nauta AJ, Fibbe WE (2007) Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 110:3499–3506. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-069716>
11. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV et al (1974) Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation* 17:331–340. <https://doi.org/10.1097/00007890-197404000-00001>
12. Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI et al (1968) Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 6:230–247
13. Maria AT, Maumus M, Le Quellec A et al (2017) Adipose-derived mesenchymal stem cells in autoimmune disorders: state of the art and perspectives for systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 52:234–259. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8552-9>
14. Montesinos JJ, Flores-Figueroa E, Castillo-Medina S et al (2009) Human mesenchymal stromal cells from adult and neonatal sources: comparative analysis of their morphology, immunophenotype, differentiation patterns and neural protein expression. *Cytotherapy* 11:163–176. <https://doi.org/10.1080/14653240802582075>
15. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB (2006) Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 119:2204–2213. <https://doi.org/10.1242/jcs.02932>
16. De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A et al (2003) Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs* 174:101–109. <https://doi.org/10.1159/000071150>
17. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al (2006) Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 8:315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
18. Maria AT, Toupet K, Maumus M et al (2016) Human adipose mesenchymal stem cells as potent anti-fibrosis therapy for systemic sclerosis. *J Autoimmun* 70:31–39. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.03.013>
19. Phinney DG, Sensebe L (2013) Mesenchymal stromal cells: misconceptions and evolving concepts. *Cytotherapy* 15:140–145. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2012.11.005>
20. Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegria J et al (2013) Mesenchymal stem cells generate a CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Res Ther* 4:65. <https://doi.org/10.1186/scrt216>
21. Mougialakos D, Jitschin R, Johansson CC et al (2011) The impact of inflammatory licensing on heme oxygenase-1-mediated induction of regulatory T cells by human mesenchymal stem cells. *Blood* 117:4826–4835. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-324038>
22. Prigione I, Benvenuto F, Bocca P et al (2009) Reciprocal interactions between human mesenchymal stem cells and gamma delta T cells or invariant natural killer T cells. *Stem Cells* 27:693–702. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2008-0687>
23. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E et al (2006) Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 107:367–372. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2657>
24. Jiang XX, Zhang Y, Liu B et al (2005) Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 105:4120–4126. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-02-0586>
25. Luz-Crawford P, Djouad F, Toupet K et al (2016) Mesenchymal stem cell-derived Interleukin 1 receptor antagonist promotes macrophage polarization and inhibits B cell differentiation. *Stem Cells* 34:483–492. <https://doi.org/10.1002/stem.2254>
26. Schmitt M, Muller LP, Keysser G et al (2013) Mesenchymal stroma cells (MSCs) for the treatment of rheumatic disease. *Dtsch Med Wochenschr* 138:1852–1855. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343346>
27. Luz-Crawford P, Noel D, Fernandez X et al (2012) Mesenchymal stem cells repress Th17 molecular program through the PD-1 pathway. *Plos One* 7:e45272. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045272>
28. Djouad F, Plence P, Bony C et al (2003) Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 102:3837–3844. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1193>
29. Luz-Crawford P, Torres MJ, Noel D et al (2016) The immunosuppressive signature of menstrual blood mesenchymal stem cells entails opposite effects on experimental arthritis and graft versus host diseases. *Stem Cells* 34:456–469. <https://doi.org/10.1002/stem.2244>
30. Noel D, Caton D, Roche S et al (2008) Cell specific differences between human adipose-derived and mesenchymal-stromal cells despite similar differentiation potentials. *Exp Cell Res* 314:1575–1584. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.12.022>
31. Wegmeyer H, Broske AM, Leddin M et al (2013) Mesenchymal stromal cell characteristics vary depending on their origin. *Stem Cells Dev* 22:2606–2618. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0016>
32. Bochev I, Elmadjian G, Kyurkchiev D et al (2008) Mesenchymal stem cells from human bone marrow or adipose tissue differently modulate mitogen-stimulated B-cell immunoglobulin production in vitro. *Cell Biol Int* 32:384–393. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.12.007>
33. Rivera-Izquierdo M, Cabeza L, Lainez-Ramos-Bossini A et al (2019) An updated review of adipose derived-mesenchymal stem cells and their applications in musculoskeletal disorders. *Expert Opin Biol Ther* 19:233–248. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1563069>
34. Nie Y, Lau C, Lie A et al (2010) Defective phenotype of mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 19:850–859. <https://doi.org/10.1177/0961203309361482>
35. Kastrinaki MC, Sidropoulos P, Roche S et al (2008) Functional, molecular and proteomic characterisation of bone marrow mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67:741–749. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.076174>
36. Cipriani P, Di Benedetto P, Ruscitti P et al (2014) Impaired endothelium-mesenchymal stem cells cross-talk in systemic sclerosis: a link between vascular and fibrotic features. *Arthritis Res Ther* 16:442. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0442-z>
37. Sun Y, Deng W, Geng L et al (2015) Mesenchymal stem cells from patients with rheumatoid arthritis display impaired function in inhibiting Th17 cells. *J Immunol Res*. <https://doi.org/10.1155/2015/284215>
38. Augello A, Tasso R, Negrini SM et al (2007) Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 56:1175–1186. <https://doi.org/10.1002/art.22511>
39. Abdelmawgoud H, Saleh A (2018) Anti-inflammatory and antioxidant effects of mesenchymal and hematopoietic stem cells in a rheumatoid arthritis rat model. *Adv Clin Exp Med* 27:873–880. <https://doi.org/10.17219/acem/73720>
40. Ma D, Xu K, Zhang G et al (2019) Immunomodulatory effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on T lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Int J Immunopharmacol* 74:105687. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105687>
41. Bouffi C, Bony C, Courties G et al (2010) IL-6-dependent PGE2 secretion by mesenchymal stem cells inhibits local inflammation in experimental arthritis. *Plos One* 5:e14247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014247>
42. Toupet K, Maumus M, Luz-Crawford P et al (2015) Survival and biodistribution of xenogenic adipose mesenchymal stem cells is not affected by the degree of inflammation in arthritis. *PLoS ONE* 10:e114962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114962>
43. Kuo TK, Hung SP, Chuang CH et al (2008) Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells. *Gastroenterology* 134:2111–2121. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.015>
44. Toupet K, Maumus M, Peyrafitte JA et al (2013) Long-term detection of human adipose-derived

- mesenchymal stem cells after intraarticular injection in SCID mice. *Arthritis Rheum* 65:1786–1794. <https://doi.org/10.1002/art.37960>
45. Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S et al (2006) Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood* 107:1484–1490. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2775>
 46. Nauta AJ, Westerhuis G, Kruisselbrink AB et al (2006) Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a nonmyeloablative setting. *Blood* 108:2114–2120. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-011650>
 47. Poggi A, Zocchi MR (2019) Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells: still unresolved “yin and yang”. *Curr Stem Cell Res Ther* 14:344–350. <https://doi.org/10.2174/1574888X14666181205115452>
 48. Neri S (2019) Genetic stability of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine applications: a fundamental Biosafety aspect. *IJMS*. <https://doi.org/10.3390/ijms20102406>
 49. Wang L, Cong X, Liu G et al (2013) Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy. *Stem Cells Dev* 22:3192–3202. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0023>
 50. Park EH, Lim HS, Lee S et al (2018) Intravenous infusion of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis: a phase I clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 7:636–642. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0031>
 51. Ghoryani M, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J et al (2019) Amelioration of clinical symptoms of patients with refractory rheumatoid arthritis following treatment with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A successful clinical trial in Iran. *Biomed Pharmacother* 109:1834–1840. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.056>
 52. Li A, Tao Y, Kong D et al (2017) Infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates symptoms of ankylosing spondylitis. *Exp Ther Med* 14:1538–1546. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4687>
 53. Keyszer G, Christopheit M, Fick S et al (2011) Treatment of severe progressive systemic sclerosis with transplantation of mesenchymal stromal cells from allogeneic related donors: report of five cases. *Arthritis Rheum* 63:2540–2542. <https://doi.org/10.1002/art.30431>
 54. Zhang H, Liang J, Tang X et al (2017) Sustained benefit from combined plasmapheresis and allogeneic mesenchymal stem cells transplantation therapy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 19:165. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1373-2>
 55. Del Papa N, Di Luca G, Sambataro D et al (2015) Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant* 24:2297–2305. <https://doi.org/10.3727/096368914X685636>
 56. Granel B, Daumas A, Jouve E et al (2015) Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase I trial. *Ann Rheum Dis* 74:2175–2182. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205681>
 57. Sun L, Wang D, Liang J et al (2010) Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 62:2467–2475. <https://doi.org/10.1002/art.27548>
 58. Liang J, Zhang H, Hua B et al (2010) Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis* 69:1423–1429. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123463>
 59. Li X, Wang D, Liang J et al (2013) Mesenchymal SCT ameliorates refractory cytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Bone Marrow Transplant* 48:544–550. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.184>
 60. Gu F, Wang D, Zhang H et al (2014) Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy. *Clin Rheumatol* 33:1611–1619. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2754-4>
 61. Wang D, Li J, Zhang Y et al (2014) Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study. *Arthritis Res Ther* 16:R79. <https://doi.org/10.1186/ar4520>
 62. Xu J, Wang D, Liu D et al (2012) Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjogren syndrome. *Blood* 120:3142–3151. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-391144>
 63. Pedrosa M, Gomes J, Laranjeira P et al (2019) Immunomodulatory effect of human bone marrow-derived mesenchymal stromal/stem cells on peripheral blood T cells from rheumatoid arthritis patients. *J Tissue Eng Regen Med*. <https://doi.org/10.1002/term.2958>
 64. Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N et al (2010) Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:241–248. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101881>
 65. Huang ZF, Lu SH, Zhu J et al (2013) Inhibitory effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on proliferation of peripheral blood mononuclear cells from spondyloarthritis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 93:1499–1502
 66. Huang ZF, Zhu J, Lu SH et al (2013) Inhibitory effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on interleukin-17 production in peripheral blood T cells from spondyloarthritis patients. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 21:455–459. <https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2013.02.041>
 67. Wang P, Li Y, Huang L et al (2014) Effects and safety of allogeneic mesenchymal stem cell intravenous infusion in active ankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs: a 20-week clinical trial. *Cell Transplant* 23:1293–1303. <https://doi.org/10.3727/096368913X667727>
 68. Abdolmohammadi K, Pakdel FD, Aghaei H et al (2019) Ankylosing spondylitis and mesenchymal stromal/stem cell therapy: a new therapeutic approach. *Biomed Pharmacother* 109:1196–1205. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.137>
 69. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y (2019) Bone marrow mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and ankylosing spondylitis: problems rather than solutions? *Arthritis Res Ther* 21:239. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2014-8>
 70. Layh-Schmitt G, Lu S, Navid F et al (2017) Generation and differentiation of induced pluripotent stem cells reveal ankylosing spondylitis risk gene expression in bone progenitors. *Clin Rheumatol* 36:143–154. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3469-5>
 71. Del Papa N, Quirici N, Soligo D et al (2006) Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 54:2605–2615. <https://doi.org/10.1002/art.22035>
 72. Rozier P, Maria A, Goulabchand R et al (2018) Mesenchymal stem cells in systemic sclerosis: allogenic or autologous approaches for therapeutic use? *Front Immunol* 9:2938. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02938>
 73. Di Benedetto P, Panzera N, Cipriani P et al (2019) Mesenchymal stem cells of systemic sclerosis patients, derived from different sources, show a profibrotic microRNA profiling. *Sci Rep* 9:7144. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43638-0>
 74. Cipriani P, Guiducci S, Miniati I et al (2007) Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 56:1994–2004. <https://doi.org/10.1002/art.22698>
 75. Fonteneau G, Bony C, Goulabchand R et al (2017) Serum-mediated oxidative stress from systemic sclerosis patients affects mesenchymal stem cell function. *Front Immunol* 8:988. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00988>
 76. Larghero J, Farge D, Braccini A et al (2008) Phenotypical and functional characteristics of in vitro expanded bone marrow mesenchymal stem cells from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 67:443–449. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.071233>
 77. Capelli C, Zaccara E, Cipriani P et al (2017) Phenotypical and functional characteristics of in vitro-expanded adipose-derived mesenchymal stromal cells from patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant* 26:841–854. <https://doi.org/10.3727/096368917X694822>
 78. Griffin M, Ryan CM, Pathan O et al (2017) Characteristics of human adipose derived stem cells in scleroderma in comparison to sex and age matched normal controls: implications for regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther* 8:23. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0444-7>
 79. Gao L, Zhang Y, Hu B et al (2016) Phase II multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 34:2843–2850. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3642>
 80. Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A et al (2017) Cutaneous manifestations of scleroderma and scleroderma-like disorders: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 53:306–336. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8625-4>
 81. Wehbe T, Abi Saab M, Abi Chahine N et al (2016) Mesenchymal stem cell therapy for refractory scleroderma: a report of 2 cases. *Stem Cell Investig* 3:48. <https://doi.org/10.21037/sci.2016.09.03>
 82. Magalon J, Velier M, Simoncini S et al (2019) Molecular profile and proangiogenic activity of the adipose-derived stromal vascular fraction used as an autologous innovative medicinal product in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 78:391–398. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214218>
 83. Guillaume-Jugnot P, Daumas A, Magalon J et al (2016) Autologous adipose-derived stromal vascular fraction in patients with systemic sclerosis: 12-month follow-up. *Baillieres Clin*

Rheumatol 55:301–306. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev323>

84. Li X, Liu L, Meng D et al (2012) Enhanced apoptosis and senescence of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Stem Cells Dev* 21:2387–2394. <https://doi.org/10.1089/scd.2011.0447>

85. Sun LY, Zhang HY, Feng XB et al (2007) Abnormality of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16:121–128. <https://doi.org/10.1177/0961203306075793>

86. Carrion F, Nova E, Ruiz C et al (2010) Autologous mesenchymal stem cell treatment increased T regulatory cells with no effect on disease activity in two systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 19:317–322. <https://doi.org/10.1177/0961203309348983>

87. Zhou K, Zhang H, Jin O et al (2008) Transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cell ameliorates the autoimmune pathogenesis in MRL/lpr mice. *Cell Mol Immunol* 5:417–424. <https://doi.org/10.1038/cmi.2008.52>

88. Sun L, Akiyama K, Zhang H et al (2009) Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans. *Stem Cells* 27:1421–1432. <https://doi.org/10.1002/stem.68>

89. Liang J, Gu F, Wang H et al (2010) Mesenchymal stem cell transplantation for diffuse alveolar hemorrhage in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 6:486–489. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.80>

90. Shi D, Wang D, Li X et al (2012) Allogeneic transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 31:841–846. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-1943-2>

91. Wang D, Niu L, Feng X et al (2017) Long-term safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus: a 6-year follow-up study. *Clin Exp Med* 17:333–340. <https://doi.org/10.1007/s10238-016-0427-0>

92. Wang SQ, Wang YX, Hua H (2017) Characteristics of labial gland mesenchymal stem cells of healthy individuals and patients with Sjogren's syndrome: a preliminary study. *Stem Cells Dev* 26:1171–1185. <https://doi.org/10.1089/scd.2017.0045>

93. Liu Y, Li C, Wang S et al (2019) Human umbilical cord mesenchymal stem cells confer potent immunosuppressive effects in Sjogren's syndrome by inducing regulatory T cells. *Mod Rheumatol* 20:1–25. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1707996>

94. Gregorini M, Maccario R, Avanzini MA et al (2013) Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis treated with autologous mesenchymal stromal cells: evaluation of the contribution of immune-mediated mechanisms. *Mayo Clin Proc* 88:1174–1179. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.021>

95. Davatchi F, Nikbin B, Shams H et al (2013) Mesenchymal stem cell therapy unable to rescue the vision from advanced Behcet's disease retinal vasculitis: report of three patients. *Int J Rheum Dis* 16:139–147. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12068>

96. Naji A, Eitoku M, Favier B et al (2019) Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cell Mol Life Sci* 76:3323–3348. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03125-1>



Prof. Dr.
Klaus Weckbecker
Facharzt für Allgemeinmedizin,
Bad Honnef
Leiter Arbeitsgruppe Multimorbidität
und Polypharmazie in der Hausarzt-
praxis

Springer Medizin

Springer Medizin startet Initiative Corona-Webinar

Webinare und Videointerviews über das Ärzteportal SpringerMedizin.de

Springer Medizin hat seit April die Initiative Corona-Webinar über sein Ärzteportal (www.springermedizin.de) gestartet. Ärzte, die auf diesem Portal registriert sind, gelangen über Videoseminare an kostenloses Wissen rund um das Corona-Virus. In jedem Webinar oder Videointerview – geplant ist ein wöchentliches Erscheinen neuer Seminare – kommt ein Experte zu einem bestimmten Thema zu Wort und gibt so fachlich gesichertes Wissen an Kollegen weiter, die sich mit Symptomatik, Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis beschäftigen.

Auf der zentralen Corona-Update-Seite auf SpringerMedizin.de sind unter anderem bereits folgende Webinare verfügbar:

- SARS-CoV-2-Testverfahren: Wie Sie funktionieren, was sie leisten und was nicht
- Makroskopische und mikroskopische Befunde bei COVID-19
- Infektiologie über SARS-CoV-2: „Wir werden dieses Virus nicht ewig bei uns haben“
- COVID-19-Pandemie: Aktuelles zu Epidemiologie, Diagnostik und Therapiestrategien
- Covid-19 in der Klinik: „Fast Progressors“, klinische Charakteristika und prognostische Marker
- Effekt von SARS-CoV-2 auf das kardiovaskuläre System
- Covid-19 aus kardiologischer Perspektive – ein Update aus China

Alle Webinare sind über www.springermedizin.de/covid-19 zu-

gänglich, die Seite wird ständig aktualisiert und erweitert.

„In unserer Ärztekommunikation werden wir das Webinar-Format zukünftig stärker nutzen, denn es ist eine sehr wertvolle Ergänzung zu den bestehenden Print- und Online-Angeboten“, erläutert Cécile Mack, Director Digital Product & Marketing von Springer Medizin. „Die Inhalte eines Webinars oder Videointerviews können durch die direkte Ansprache schneller aufgenommen werden. Unsere Redakteure der verschiedenen Magazine und Zeitschriften laden zum Ausbau dieser Initiative ausgewählte Autoren und Herausgeber ein, ihr Fachwissen zu Corona zu teilen. Neben den aktuellen Aspekten werden wir auch in den nächsten Monaten das Thema eng begleiten und über die Erkenntnisse aus klinischen Studien sowie der Entwicklung von Therapieoptionen und Impfstoffen berichten. Solange die SARS-CoV-2/Covid-19-Pandemie eine Bedrohung unserer Gesellschaft darstellt, wird Springer Medizin als ein führender Marktvertreter diese Inhalte kostenfrei vor der Bezahlschranke platzieren, um allen Ärzten eine sichere und fundierte Wissensbasis zu geben. Denkbar ist außerdem, dieses Format auch auf andere medizinische Themen oder zusätzliche Fachgebiete auszudehnen“, so die Digitaldirektorin.